

## **ALDEHÍDOS Y CETONAS**

Generalidades: Estructura del grupo carbonilo. Resonancia. Descripción orbital. Propiedades físicas: momento dipolar, punto de ebullición, solubilidad, comparación con otros compuestos carbonados.

Obtención de aldehídos y cetonas: Hidratación de alquinos: vía hidroboración y catalizada por ácidos. Oxidación de alcoholes con CCP. Reacción de Gatterman–Koch para obtención de aldehídos aromáticos.

Obtención de aldehídos fenólicos: Reacción de Reimer–Tieman. Carbenos como intermediarios. Estructura electrónica y reactividad.

Obtención de cetonas fenólicas: Trasposición de Friess: interpretación mecanística.

Obtención de cetonas ciclánicas: Por el método de Piria y modificaciones.

Propiedades químicas: Reactividad del grupo carbonilo. Panorama general de las reacciones de compuestos carbonílicos: Reacciones de oxidación y reducción, adiciones nucleofílicas simples y seguidas de pérdida de agua. Reacción vía carbanión–enolato.

Reacciones de oxidación: Carácter reductor de aldehídos. Reactivo de Tollens: importancia analítica y de síntesis. Oxidación de metilcetonas por reacción de Lieben (haloformo): importancia analítica y de síntesis. Mecanismo.

Oxidación con ácido peryódico de –dicetonas y –cetoles: Importancia de la reacción como método analítico. Empleo combinado de ácido peryódico y tetróxido de osmio para la degradación de alquenos. Clivaje oxidativo de cetonas. Importancia en degradaciones de cicloalcanonas y ácidos dicarboxílicos. Ejemplos.

Reacciones de adición nucleofílica: Reactividad de compuestos carbonílicos frente a adiciones nucleofílicas: análisis teniendo en cuenta la estabilidad del estado de transición y sustrato. Ejemplos estéricos. Reversibilidad y catálisis ácida en adiciones nucleofílicas.

- Adiciones nucleofílicas simples (mecanismos en todos los casos): Adición de HCN: Obtención de cianohidrinas. Aplicaciones sintéticas. Adición de reactivos organometálicos: organolíticos y de Grignard. Reacción con hidruro metálico. Comparación de borato ácido de sodio e hidruro de aluminio y litio: Reducción quimioselectiva. Adición de bisulfito de sodio: Importancia en purificación de compuestos carbonílicos. Resultados estereoquímicos en general: ción de carbonos quirales en moléculas aquirales.
- Adiciones nucleofílicas seguidas de eliminación (mec. en todos los casos): Adición de derivados del amoníaco: hidroxilaminas, arilhidracinas, semicarbazidas y aminas primarias. Importancia de catálisis ácida en mecanismo. Oximas. Arilhidrazonas, semicarbazonas para identificación de compuestos carbonílicos. Adición de hidracina: Reacción de Wolf–Kishner. Su importancia. Adición de iluros de fósforo. Reacción de Wittig de obtención de alquenos. Adición de alcoholes: Obtención de acetales y cetales, acíclicos y cíclicos. Reactividad. Importancia como grupos protectores. Ejemplos. Estructura hemiacetálica de monosacáridos. Reacción de Canizzaro (dismutación de aldehídos sin hidrógenos): mecanismo.

Sustituciones : (mecanismos en todos los casos) Acidez de hidrógenos de compuestos carbonílicos y dicarbonílicos. Comparación con la acidez de otros compuestos orgánicos ya estudiados. Mecanismo de sustitución : Catálisis ácida y básica: Anión enolato y enoles como intermediarios. Sustituciones catalizadas

por ácidos. Enoles como intermediarios. Halogenación. Influencia del sustituyente.

Reacciones promovidas por bases: Halogenación: Influencia del sustituyente. Polihalogenación. Reacción del haloformo: Intercambio por deuterio. Racemización de cetonas ópticamente activas. Isomerización de aldehídos y no saturados. Condensación aldólica: Mecanismo, condiciones. Condensación aldólica cruzada: Importancia en síntesis.

Estructura del grupo carbonilo:  $\text{H R'}$

% %

$\text{C=O}$   $\text{C=O}$

% %

$\text{R R'}$

Un aldehído Una cetona

El grupo carbonílico de los aldehídos contiene un hidrógeno, mientras que el de cetonas tiene dos grupos orgánicos. Esta diferencia estructural afecta sus propiedades de dos maneras:

- Los aldehídos se oxidan con facilidad; las cetonas solo lo hacen con dificultad.
- Los aldehídos suelen ser más reactivos que las cetonas en adiciones nucleofílicas.
- Descripción orbital: El carbono del grupo carbonilo está ligado a otros tres átomos mediante enlaces . Debido a que estos utilizan orbitales  $sp^2$ , el orbital  $p$  restante del carbono traslapa un  $p$  del oxígeno para establecer un enlace , por lo que el carbono y el oxígeno quedan unidos por un doble enlace. La nube , muy móvil, es fuertemente atraída por el átomo más electronegativo, o sea, el oxígeno.
- Propiedades físicas: Son las siguientes:
  - Son polares: El grupo carbonílico polarizado, convierte a aldehídos y cetonas en sustancias polares.
  - Pto. de ebullición: Compuestos no polares < Aldehídos < Alcoholes m Cetonas Ac. Carboxílicos
  - Solubilidad: Son solubles en agua y compuestos orgánicos.
- Obtención de aldehídos y cetonas: Aldehídos alifáticos alcoholes primarios

cloruros de ácido y alquinos

Aldehídos aromáticos metilbencenos

cloruros de ácido aromático

Cetonas alifáticas alcoholes secundarios

cloruros de ácido + comp.

organocúpricos

Cetonas aromáticas benceno

## cloruros de ácido aromático

- Para introducir un grupo aldehído: Reimer-Tiemann
- Para cetonas complejas: Síntesis acetoacética.
- Precursor importante: cloruro de ácido !  $R-C=O$   $SOCl$   $R-C=O$

% +  $PCl_5$  %

$OH$   $PCl_5$   $Cl$

- **A partir de alcoholes:** La oxidación de un alcohol implica la pérdida de uno o más hidrógenos del carbono que tiene el grupo  $-OH$ .

Un *alcohol primario* contiene dos hidrógenos, de modo que puede perder uno de ellos para dar un aldehído:  $R-CH_2-OH$  !  $R-C=O$ ,

$H$   $H$

o ambos para formar un ácido carboxílico:  $R-CH_2-OH$  !  $R-COOH$

$H$   $OH$

Un *alcohol secundario* puede perder su único hidrógeno para transformarse en una cetona:  $R_2C$

$R-C-OH$  !  $R-C=O$

$H$

Un *alcohol terciario* no tiene hidrógenos, de modo que no es oxidado.

Se enfatiza el desarrollo de reactivos altamente selectivos que operen sólo sobre un grupo funcional en una molécula compleja, sin afectar otros grupos funcionales que pudieran estar presentes. Por lo tanto, sólo podemos considerar los más comunes, que contienen Mn(VII) o Cr(VI), como por ejemplo  $KMnO_4$ ,  $K_2Cr_2O_7$ ,  $CrO_3$  en ácido acético glacial,  $CrO_3$  en piridina, etc.

La oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos por lo general se efectúa empleando permanganato de potasio ( $KMnO_4$ ).

La oxidación de alcoholes a la etapa de aldehído o cetona se logra por uso de Cr(VI).

La oxidación de alcoholes secundarios a cetonas no presenta complicaciones.

Dado que los aldehídos son susceptibles de mayor oxidación, puede dificultar la conversión de un alcohol primario en aldehído. Uno de los mejores reactivos, y más convenientes para este propósito, es el clorocromato de piridinio (CCP).

- **A partir de cloruro de ácido:** La reducción de cloruros de ácidos conduce a aldehídos tanto alifáticos como aromáticos:  $R-COOCl$   $LiAlH_4(OBu-t)_3$   $R-COOH$  ó  $Ar-COOCl$

$Cl$   $Cl$   $H$   $H$

También se puede transformar un cloruro de ácido alifático en una cetona aromática mediante la acilación de Friedel–Crafts:



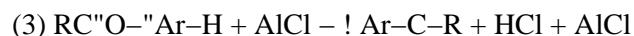
Cl ácido de Lewis R

En este proceso (acilación), un grupo acilo,  $RCO^-$ , se une a un anillo aromático para formar una cetona. El anillo aromático que sufre la sustitución debe ser, por lo menos, tan reactivo como el de un halobenceno; requiere la catálisis con cloruro de aluminio u otro ácido de Lewis.

El mecanismo más probable para la acilación de Friedel–Crafts sería el siguiente:



ión acilio



O

El ión acilio es el reactivo atacante. El ión acilio es considerablemente más estable que los carbocationes ordinarios, puesto que en el primero cada átomo tiene un octeto electrónico.

Para planificar la síntesis de diarilcetonas,  $ArCOAr'$ , es muy importante elegir la combinación adecuada de  $ArCOCl$  y  $Ar'H$ . Por ejemplo: *En la preparación de la m-nitrobenzofenona, puede estar presente el grupo nitro en el cloruro de ácido, pero no en el anillo que será sometido a la sustitución, ya que, como grupo fuertemente desactivante, impide la reacción de Friedel–Crafts:*



Los cloruros de ácidos reaccionan fácilmente con organocupratos de litio ( $R-CuLi$  ó  $Ar-CuLi$ ) para generar cetonas. Estos se forman por el tratamiento de halogenuros de alquilo o arilo con litio metálico y posterior reacción con un halogenuro cuproso:  $RX + Li-RLi + CuX \rightarrow R-CO + CuLi$  ( $-R$  puede ser  $-Ar$ )

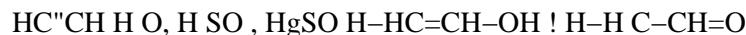
Debido a su notable capacidad para formar enlaces carbono–carbono, los organocupratos de litio reaccionan fácilmente con cloruros de ácido para generar cetonas. El cloruro de ácido sufre una sustitución nucleofílica; el nucleófilo es el grupo alquilo o arilo básico del compuesto organometálico:  $R'-CuLi + R-COCl \rightarrow R-CO + R'-LiCl$

Los reactivos de Grignard (o los organolitios) también reaccionan fácilmente con cloruros de ácidos, pero los productos son, por lo general, alcoholes terciarios, generados por combinación de las cetonas formadas inicialmente con más reactivo de Grignard; pero los reactivos orgánicos del cobre son menos sensibles que los de Grignard frente al grupo carbonilo de cetonas, por lo que la reacción se detiene en la etapa cetónica.

La reactividad más o menos baja de los compuestos organocúpricos no sólo posibilita la síntesis de cetonas, sino también amplía, adicionalmente, la aplicabilidad del método, ya que aquellos no reaccionan con muchos de los grupos funcionales sensibles a los reactivos de Grignard y de organolitio:  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CO$ ,  $-COOR$ , por ejemplo. En consecuencia, la presencia de uno de estos grupos en la molécula del cloruro de ácido no

interfiere con la síntesis de una cetona.

- **A partir de alquinos: Catalizada por ácidos:** En presencia de un ácido –y para alquinos simples, también  $\text{HgSO}_4$  – los alquinos se hidratan y se obtienen aldehídos y cetonas. En el proceso se añade una molécula de agua al triple enlace, lo cual implica adición electrofílica y procede mediante carbocationes. Ejemplo: *en la hidratación del acetileno, el producto obtenido es acetaldehído.*



Una estructura con  $-\text{OH}$  unido a un doble enlace carbono–carbono se denomina **enol** (*eno*, por dicho doble enlace y *ol*, por alcohol). Cuando intentamos preparar compuestos con la estructura de un enol, obtenemos en cambio una estructura cetónica. Hay un equilibrio entre ambas estructuras, que favorece ampliamente a la forma cetónica.

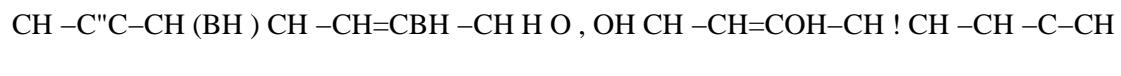
Las transposiciones de tipo ceto–enol se producen con mucha facilidad, debido a la polaridad del enlace  $-\text{O}-\text{H}$ . Un ión hidrógeno se separa sin dificultad del oxígeno para generar un anión híbrido; pero, cuando vuelve un ión hidrógeno (seguramente uno diferente), éste puede unirse ya al oxígeno, ya a un carbono del anión. Si vuelve al oxígeno, puede separarse de nuevo sin dificultad; pero si se combina con el carbono, tiende a quedarse allí.

*Los compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la estructura de sus átomos, pero que existen en equilibrio, se denominan tautómeros. En la tautomería cetoenólica, el equilibrio tautómero favorece, generalmente, a la estructura con el hidrógeno unido al carbono, más que a un elemento más electronegativo; o sea, favorece al ácido más débil.*

**Vía hidroboración:** Con el reactivo diborano,  $(\text{BH}_3)_2\text{AlCl}_3$ , los alquinos sufren una hidroboración para dar alquilboranos que luego se oxidan a enoles y, por tautomería, dan aldehídos y/o cetonas:



un aldehído



O

una cetona

- **A partir de metilbencenos:**  $\text{Cl}_2 + \text{ArCH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{ArCH}_2\text{OCl}$



- **Propiedades Químicas:** El grupo carbonilo,  $\text{C}=\text{O}$ , rige la química de aldehídos y cetonas de dos maneras: 1) Proporcionando un sitio para la adición nucleofílica,

- 2) Aumentando la acidez de los átomos de hidrógeno unidos al carbono .

Estos dos efectos se deben a lo mismo: la capacidad del oxígeno para acomodar una carga negativa.

El carbonilo contiene un doble enlace carbono–oxígeno. Como los electrones móviles son fuertemente

atraídos por el oxígeno, el carbono carbonílico resulta deficiente en electrones, mientras que el oxígeno queda rico en ellos. Por ser plano, la parte de la molécula que lo contiene queda abierta al ataque relativamente libre desde arriba y abajo, en dirección perpendicular al plano del grupo, por lo que no sorprende que este grupo polarizado, accesible, sea altamente reactivo.

¿Qué tipo de reactivo ataca a un grupo así? Debido a que el paso importante de estas reacciones es la formación de un enlace con el carbono carbonílico deficiente en electrones (ácido), éste resulta más susceptible al ataque por **reactivos nucleofílicos** ricos en electrones; esto es, por bases.

En el reaccionante, el carbono es trigonal; en el estado de transición, el carbono comienza a adquirir la configuración tetraédrica que tendrá en el producto: los grupos unidos a él se acercan entre sí.

En el estado de transición, el oxígeno comienza a adquirir los electrones –y la carga negativa– que tendrá en el producto. *La tendencia del oxígeno a adquirir electrones –su capacidad para soportar una carga negativa– es la causa de la reactividad del grupo carbonilo ante los nucleófilos.* (La polaridad del carbonilo no es la *causa* de la reactividad del grupo, sino tan solo otra *manifestación* de la electronegatividad del oxígeno).

Los aldehídos sufren la adición nucleofílica con mayor facilidad que las cetonas. Donde el aldehído tiene un hidrógeno, una cetona tiene un segundo grupo alquilo o arilo, que es más grande que el hidrógeno del primero, y se resiste más a un aglomeramiento en el estado de transición.

- Un grupo *alquilo* libera electrones, de modo que debilita el estado de transición, intensificando la carga negativa que se desarrolla en el oxígeno.
- Se podría suponer que un grupo *arilo*, con su efecto inductivo de atracción electrónica, estabiliza el estado de transición y acelera la reacción. Sin embargo, parece estabilizar aún más al reaccionante, por resonancia, causando así una desactivación neta.
- Reacciones de Oxidación: Los aldehídos se oxidan con facilidad a ácidos carboxílicos, no así las cetonas. La oxidación, que se debe a la diferencia en sus estructuras, es la reacción que más distingue a los aldehídos de las cetonas.
- Los **aldehídos** no sólo son oxidados por los mismos reactivos que oxidan alcoholes –perman– ganato y dicromato–, sino también por el oxidante muy débil, el ión plata. El **reactivo de Tollens** contiene el ión diaminplata,  $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$ .



La importancia analítica de esta reacción, se debe a que la oxidación con el reactivo de Tollens es útil en la detección de aldehídos y, en particular, para **diferenciarlos de las cetonas**.

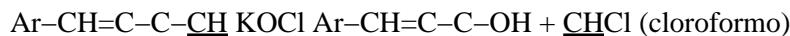
La importancia de síntesis se observa, en especial, en síntesis de ácidos no saturados, obtenidos mediante la condensación aldólica, en las que se aprovecha el hecho de que el reactivo de Tollens **NO ataca dobles enlaces carbono–carbono**.

- Las **cetonas** sólo se oxidan en condiciones energéticas, ya que necesitan la ruptura de enlaces carbono–carbono. Las metilcetonas se oxidan suavemente por medio de un hipohalogenito en la reacción del haloformo o reacción de Lieben.

La importancia analítica de esta reacción es la **detección de estas cetonas (metilcetonas)**

La importancia de síntesis radica en que, el hipohalogenito tiene una ventaja especial: **NO ataca dobles**

**enlaces carbono–carbono.** Por ejemplo:



- Reacciones de reducción: Los aldehídos y las cetonas se reducen a alcoholes por hidrogenación catalítica, o bien empleando agentes reductores químicos, como el hidruro de litio y el aluminio.
- Los **aldehídos** se reducen a alcoholes primarios,
- Las **cetonas** se reducen a alcoholes secundarios.

Para reducir un grupo carbono que se encuentra conjugado con un doble enlace carbono–carbono *sin* tocar éste, se requiere de un agente reductor *regioselectivo*.

Los aldehídos y cetonas pueden reducirse a hidrocarburos por la acción de (a) cinc amalgamado y ácido clorhídrico concentrado (Reducción de Clemmensen); o (b) hidracina,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , y una base fuerte, como KOH o t–butóxido de potasio (Reducción de Wolff–Kishner).

La obtención de alcoholes de compuestos carbonílicos, procede, sin mayores problemas y con rendimientos elevados, si se utilizan sustancias como hidruro de litio y aluminio,  $\text{LiAlH}_4$ .

Nuevamente, vemos aquí la adición nucleofílica. Esta vez, el nucleófilo es hidrógeno que se transfiere con un par de electrones, en forma de ion hidruro,  $\text{H}^-$ , del metal al carbono carbonílico.

Reacciones de adición nucleofílica: El grupo carbonilo es insaturado, y sufre adición, ya que los electrones del doble enlace carbonílico unen a dos átomos de electronegatividad diferente, y como resultado, el carbono carbonílico es deficiente en electrones, y el oxígeno del grupo es rico electro–nicamente. Por lo tanto, la adición de un reactivo no simétrico se orienta de manera que la porción nucleofílica (básica) se liga al carbono, mientras que la parte electrofílica (ácida) lo hace al oxígeno. En tanto, *la adición nucleofílica es la reacción típica de los aldehídos y las cetonas*.

La catálisis ácida en estas reacciones es muy importante, ya que, en presencia de un ácido, un pro–tón se une al oxígeno carbonílico, y esta protonación previa rebaja la Eact para el ataque nucleofílico.

- **Adiciones nucleofílicas simples:**

- Adición de HCN: Los elementos del HCN se agregan al grupo carbonílico de aldehídos y cetonas para generar compuestos conocidos como *cianohidrinas*:



La adición implica el ataque nucleofílico del ion cianuro, furtemente básico, al carbono carbonílico; luego (o, posiblemente, en forma simultánea), el oxígeno acepta un ion hidrógeno para dar el producto, la cianohidrina.

La importancia de síntesis se debe a que las cianohidrinas son *nitrilos* y, como otros nitrilos, son hidrolizables; en este caso, los productos son –hidroxiácidos o ácidos no saturados.

>C–OH HCl, calor 6 >C–OH

CN H SO , calor COOH

- Adición de reactivos organometálicos: La adición de reactivos de Grignard a aldehídos y cetonas ha sido tratada como uno de los métodos más importantes para preparar alcoholes complejos. El enlace carbono–magnesio del reactivo de Grignard es muy polar, siendo negativo el carbono en relación con el magnesio electropositivo. Luego, no es de sorprender que en la adición a compuestos carbonílicos, la parte orgánica se una al carbono, y el magnesio al o–xígeno. El producto resulta ser la sal magnésica del alcohol débilmente ácido, la que es fácilmente convertible en el alcohol libre por la adición de un ácido más fuerte, como el agua. Debido a que el Mg(OH)X así formado es un material gelatinoso, difícil de manejar, se utiliza a menudo un ácido mineral diluido (HCl, H SO ) en vez de agua, de modo que se formen sales magnésicas solubles en ésta.

Los organolitios reaccionan aldehídos y cetonas de la misma manera que los reactivos de Grignard, y dan el mismo tipo de productos, aunque en la actualidad se están usando más estos compuestos, principalmente, porque son menos propensos a las reacciones colaterales no deseadas. Los organolitios pueden ser preparados de la misma manera que los reactivos de Grignard. Por ser el litio más electropositivo que el magnesio, son más polares los enlaces carbono–litio que los carbono–magnesio; el carbono es más negativo –más semejante a un carbánion– y, en general los organolitios son algo más reactivos que los reactivos de Grignard.

Los enlaces carbono–carbono se generan más comúnmente en forma heterolítica, lo que significa que uno de los carbonos proporciona un par de electrones, mientras que otro lo acepta: es decir, hay una reacción entre un carbono nucleo fílico y otro electrofílico. Los elementos que encontramos generalmente ligados a un carbono son más electronegativos que éste, por lo que atraen electrones hacia ellos: halógeno en los halogenuros de alquilo, o bien, oxígeno en aldehídos y cetonas. En tales compuestos, el carbono es electrónicamente deficiente y, en consecuencia, electrofílico, por lo que tiende a reaccionar con nucleófilos. Por lo tanto, para que estas reacciones resulten en la formación de un enlace carbono–carbono, se deben utilizar reactivos donde el elemento nucleófilo sea carbono. La respuesta está en *los compuestos organometálicos*, ya que los elementos electropositivos –los metales– hacen nucleofílico al carbono. La reacción entre el carbono nucleófilo de un reactivo organometálico y el carbono electrfílico de un sustrato es la que da origen a una nueva unión entre dos carbonos.

- Reacción con hidruro metálico: Los aldehídos pueden reducirse a alcoholes primarios y las cetonas a alcoholes secundarios por hidrogenación catalítica, o bien empleando agentes reductores químicos, como el hidruro de litio y el aluminio, LiAlH .
- Reducción quimioselectiva: La hidrogenación catalítica de aldehídos y cetonas , –no saturados da alcoholes saturados, ya que el hidrógeno se adiciona al doble enlace carbono–carbono y al doble enlace carbono–oxígeno. Por lo tanto, para preparar un alcohol no saturado de un aldehído , –no saturado o de una cetona similar, necesitamos un reactivo regioselectivo; o sea, uno que sólo reduzca el grupo carbonilo, dejando intacto el doble enlace carbono–carbono.

El trabajo particular que estamos enfrentando puede llevarse a cabo mediante el *hidroborano*, conocido como 9–BBN. De la misma manera que los boranos se adicionan a los dobles enlaces carbono–carbono, este lo hace a la unión doble del carbonilo; y, sin duda, a causa del grupo orgánico voluminoso ligado al boro, lo hace mucho más rápido que si se tratara de un doble enlace entre carbonos. El resultado es una selectividad de orden extraordinariamente elevado.

- **Adiciones nucleofílicas seguidas de eliminación:**

- Adición de derivados del amoníaco: Ciertos compuestos del amoníaco se adicionan al grupo carbonilo

para formar derivados importantes, principalmente, para la caracterización e identificación de aldehídos y cetonas. Los productos contienen un doble enlace carbono–nitrógeno. Como el amoníaco, estos derivados son básicos, y por tanto, reaccionan con ácidos para formar sales. Ellos son:

–Hidroxilamina:  $\text{:NH-OH}$  ! Oxima:  $\text{>C=N-OH}$

–Fenilhidracina:  $\text{:NH-NH-Ar}$  ! Fenilhidrazone:  $\text{>C=N-NH-Ar}$

–Semicarbazida:  $\text{:NH-NH-CONH}$  ! Semicarbazona:  $\text{>C=N-NH-CONH}$

La adición implica un ataque nucleofílico del compuesto nitrogenado básico al carbono car–bonílico. La protonación del oxígeno carbonílico hace al carbono correspondiente más susceptible al ataque por el nucleófilo. Por tanto, en lo que concierne al compuesto carbonílico, la adición se favorece con una acidez elevada. Sin embargo, el derivado amoniácal,  $\text{G-NH}_3^+$ , también puede protonarse para formar el ion  $\text{G-NH}_2^+$ , que carece de electrones no compartidos, de modo que deja de ser un nucleófilo. En consecuencia, la adición será favorecida por una acidez baja cuando se trata de compuesto nitrogenado. De esta manera, las condiciones para la adición más rápida son el resultado de un compromiso: la solución será lo suficiente–mente ácida para que se protone el compuesto carbonílico, pero no tanto para que la concentración del compuesto nitrogenado libre resulte demasiado baja.

- **Reacción de Wolff–Kishner:** La importancia de esta reacción es la conversión del grupo acilo en alquilo, mediante la adición de hidracina y base ( $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{OH}^-$ ).
- **Reacción de Wittig:** Georg Wittig publicó un método para sintetizar alquenos partiendo de compuestos carbonílicos, mediante el cual se reemplaza el oxígeno carbonílico,  $=\text{O}$ , por el grupo  $=\text{CRR}'$ . Lo importante de la síntesis es el ataque nucleofílico de un *iluro* al carbono carbonílico para formar una *betaína* que sufre una eliminación, a menudo espontánea, para generar el producto.

La reacción procede en condiciones suaves y la posición del doble enlace carbono–carbono no deja lugar a duda.

Los iluros de fósforo tienen estructuras híbridas, y la carga negativa sobre el carbono –el carácter carbaniónico de los iluros– es la responsable de sus reacciones características: en este caso, un ataque nucleofílico al carbono carbonílico.

La *preparación de iluros* es un proceso de dos etapas: ataque nucleofílico a un halogenuro de alquilo, y separación de un protón por medio de una base.



- **Adición de alcoholes:** Los alcoholes se adicionan al grupo carbonílico de aldehídos en presencia de ácidos anhidros para generar *acetales*:



El hemiacetal se forma por adición de la molécula nucleofílica del alcohol al carbonilo; éstos son demasiado inestables para poder aislarse.

En presencia de ácido, el hemiacetal, que actúa como un alcohol, reacciona con más disolvente y forma el acetal, que es un éter.

De este modo, la formación de acetales comprende (a) la adición nucleofílica al grupo carbonilo y (b) la

formación de un éter por un carbocatión.

Los acetales tienen la estructura de los éteres y, como tales, pueden degradarse con ácidos, pero son estables frente a las bases. El mecanismo de hidrólisis es exactamente el contrario al que forman los acetales.

Estructura hemiacetálica de monosacáridos: La glucosa (CHO-CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH OH) es un hemiacetal que corresponde a la reacción entre el grupo aldehído y el hidroxilo del C-5 de la estructura de cadena de abierta. Tiene una estructura cíclica tan sólo porque el aldehído y el alcohol son partes de una misma molécula.

- Reacción de Cannizzaro: Al exponerse a la acción de álcali concentrado, los aldehídos que carecen de hidrógenos sufren una autoxidación-reducción para dar una mezcla de un alcohólico y una sal de un ácido carboxílico. Este proceso es conocido como la reacción de Cannizzaro (Un aldehído con hidrógenos daría la condensación aldólica con mayor velocidad):



Formaldehído Metanol Formiato de sodio

Una mezcla de dos aldehídos, sometida a la reacción de Cannizzaro, habitualmente da todos los productos posibles. Sin embargo, si uno de ellos es *formaldehído*, la reacción genera, por lo general, formiato de sodio y el alcohol correspondiente al otro aldehído:



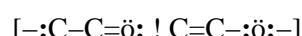
Esta reacción se conoce como una reacción de Cannizzaro cruzada. Esta reacción aparentemente tan diferente, sigue el esquema conocido de los compuestos carbonílicos: adición nucléofílica, y comprende dos adiciones sucesivas: la de un ion hidróxido, para dar el intermedio y la adición de un ion hidruro de éste a una segunda molécula de aldehído.

- **Sustituciones :** Son las sustituciones en las que participan los hidrógenos de aldehídos y cetonas, en lugar del grupo carbonilo. Estos hidrógenos son los que se encuentran unidos al carbono de los compuestos carbonílicos (el C está directamente enlazado al carbono del grupo funcional).



- **Acidez de hidrógenos :** La ionización de un hidrógeno, genera un carbanión I que es híbrido de resonancia de dos estructuras, resonancia que es posible por la participación del grupo carbonílico:  
$$\text{>CH-C=O} + \text{:B}^- \rightleftharpoons \text{>C=C=O} + \text{H:B}$$

"



Tal resonancia es *imposible* para carbaniones que resultan de la ionización de hidrógenos, etc., de compuestos carbonílicos saturados.

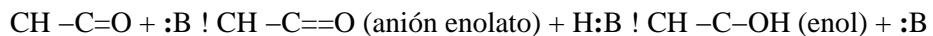
Anteriormente se había visto que la susceptibilidad al ataque nucleofílico del grupo carbonilo se debía a que el oxígeno puede acomodar la carga negativa desarrollada como resultado del ataque, precisamente es la misma propiedad del oxígeno, la que origina la acidez de los hidrógenos.

- Comparación con la acidez de otros compuestos orgánicos: El grupo carbonilo afecta la acidez de los hidrógenos en la misma forma que afecta la acidez de ácidos carboxílicos, permitiendo el acomodo de la carga negativa del anión. Comparados con el hidrógeno de un grupo  $-COOH$ , los átomos de hidrógeno de un aldehído o de una cetona son muy débilmente ácidos; el aspecto importante es que son considerablemente más ácidos que los hidrógenos en cualquier otra parte de la molécula, y suficientemente ácidos como para generar concentraciones *significativas*, aunque muy bajas, de carbaniones.

El grupo carbonilo también se presenta en compuestos que no son aldehídos ni cetonas –és-teres, por ejemplo–, y donde se le encuentre, confiere acidez a los hidrógenos, y así, ayuda a la formación de carbaniones. Sin embargo, dado que estos hidrógenos son sólo débilmente ácidos, los carbaniones resultantes son muy básicos y extremadamente reactivos. En sus reacciones se comportan, según cabe suponer, como nucleófilos.

- **Mecanismo de sustitución** : Denominamos *carbanión* a la base conjugada de un *carboácido*, esto es, un ácido que pierde su protón de un carbono. La estabilidad que da su importancia a estos iones se debe, sin embargo, al hecho de que la mayor parte de la carga *no* se sitúa en el carbono, sino en el oxígeno.

Un carbanión como éste, estabilizado por un grupo carbonilo adyacente, se denomina a menudo *anión enolato*, debido a que, formalmente, el anión es la base conjugada no sólo de la forma *cetónica* del compuesto carbonílico, sino también de la *enólica*.



- Catálisis ácida y básica: Una reacción puede ser catalizada tanto por un ácido como por una base; pero éstos no deben ser consumidos, si se trata de una catálisis verdadera. El ácido y la base aceleran el paso (2) determinante de la velocidad: la base directamente, como uno de los reaccionantes, y el ácido indirectamente, al aumentar la concentración del otro reaccionante, o sea, la cetona protonada. Si empleáramos un ácido mineral fuerte en solución acuosa, no apreciaríamos la función que cumple la base; el ácido sería  $H^+$  y el disolvente,  $H_2O$ , la base conjugada.

Por lo tanto, al igual que las bases, también los ácidos aceleran la halogenación de cetonas. Sin embargo, los ácidos no se consumen, y por ello podemos argumentar que la halogenación es una *catálisis ácida* (en contraposición con la halogenación *promovida por bases*).

- Halogenación promovida por bases de cetonas (intermediario: anión enolato): La acetona reacciona con bromo para formar bromoacetona; la reacción es acelerada por la presencia de bases (ión hidróxido, ion acetato, etc.).



El estudio cinético indica que la velocidad de reacción depende de la concentración de la acetona,  $[acetona]$ , y de la base  $[:B]$ , pero es *independiente de la concentración del bromo*:

$$\text{velocidad} = k[\text{acetona}][:B]$$

El mecanismo es el siguiente: **Paso 1**: La base quita lentamente un protón a la acetona para formar el

carbanión I. (Determinante de la velocidad).

Paso 2: El carbanión I, luego reacciona rápidamente con bromo para generar bromoacetona.

- Halogenación catalizada por ácidos de cetonas (intermediario: enol): La acetona reacciona con bromo para dar bromoacetona; la reacción es acelerada por la presencia de ácidos:



Acetona Bromoacetona

La interpretación es esencialmente la misma que la tratada antes: *precediendo* al paso que implica la halogenación hay una reacción determinante de la velocidad que no sólo puede conducir a la halogenación, sino también a la racemización e intercambio de hidrógeno.

El mecanismo es el siguiente: Paso 1: Protonación rápida, reversible, del oxígeno carbonílico.

Paso 2: Pérdida lenta de un hidrógeno → **formación del enol** (Ambos pasos determinantes de la velocidad).

Paso 3: El enol reacciona rápidamente con halógeno. El enol no saturado sufre adición; como siempre, la unión se efectúa de modo que resulte el catión más estable. El ion formado, es uno sumamente estable; pues, de hecho, casi no es un carbocatión, puesto que la carga la puede absorber el oxígeno, manteniendo igualmente un octeto de electrones. En efecto, el ion es una cetona protonada.

Paso 4: Pérdida del protón del oxígeno y regeneración del ácido

- Condensación aldólica: Para formar un α-hidroxialdehído o una α-hidroxicetona, se pueden combinar dos moléculas de un aldehído o una cetona, por la influencia de base o ácido diluidos. En todos los casos, el producto resulta de la adición de una molécula de aldehído (o cetona) a una segunda, de manera tal que el carbono α de la primera queda unido al carbono carbonílico de la segunda.

Si el aldehído o la cetona no contienen hidrógenos α, no puede realizarse una condensación aldólica simple.

El mecanismo es el siguiente: Paso 1: El ion hidróxido le arranca un ion hidrógeno al carbono α del aldehído para generar el carbanión I.

Paso 2: El carbanión I ataca al carbono carbonílico para formar el ion II (un alcóxido).

Paso 3: El ion II arranca un hidrógeno del agua para dar origen al α-hidroxialdehído III, y se regenera el ion hidróxido. En consecuencia, el propósito de este último es la producción del carbanión I, el cual es el verdadero nucleófilo.

En la condensación aldólica, el grupo carbonilo cumple dos funciones: proporciona el enlace no saturado donde se lleva a cabo la adición (paso 2) y confiere acidez suficiente a los hidrógenos para posibilitar la formación del carbanión (paso 1).

- Condensación aldólica cruzada: Es una condensación aldólica entre dos compuestos carbonílicos diferentes. Puede resultar una mezcla de cuatro productos.

La importancia de síntesis es que en condiciones determinadas, también puede obtenerse un solo producto: (a) uno de los reaccionantes no contiene hidrógenos α, de modo que es incapaz de autocondensarse (aldehídos

aromáticos o formaldehídos); (b) se mezcla este reaccionante con el catalizador; y luego (c) se agrega a esta mezcla un compuesto carbonílico con hidrógenos .

10